



**MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO**

DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

REC'D 16 AUG 2000

WIPO PCT



EPO - DG 1

02. 08. 2000

75

INV. IND.

**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per .....**

N. MI99 A 002406

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito*

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

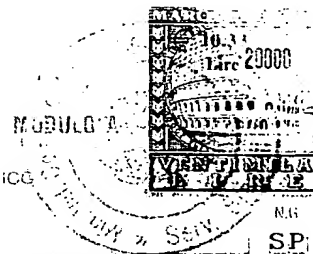
Roma, li .....

**25 LUG. 2000**

p. IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE  
Dr A. TESTA

*Antonio Costa*

MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHE (POMI)  
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONI INDUSTRIALI, DI MARCHIO, RISERVATE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO



## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione: **ITALFARMACO S.p.A.**  
Residenza: **Milano** codice: **00737420158**  
2) Denominazione: \_\_\_\_\_  
Residenza: \_\_\_\_\_ codice: \_\_\_\_\_

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome: **Dr. Deigo Pallini ed altri** cod. fiscale: \_\_\_\_\_  
denominazione studio di appartenenza: **Notarbartolo & Gervasi S.p.A.**  
via: **C.so di Porta Vittoria** n. **9** città: **Milano** cap: **20122** (prov) **MI**

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via: \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città: \_\_\_\_\_ cap: \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

## D. TITOLO

classe proposta (sez/ci/sci) \_\_\_\_\_ gruppo/sottogruppo \_\_\_\_\_

**Complessi di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclodestrine**

## ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☐

SE ISTANZA: DATA \_\_\_\_\_

N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

## E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) **MASCAGNI Paolo** 3) \_\_\_\_\_  
2) **BOTTONI Giuseppe** 4) \_\_\_\_\_

## F. PRIORITÀ

nazione e organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato  
S/R

1) **nessuna** \_\_\_\_\_  
2) \_\_\_\_\_

## SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione:



## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

**Nessuna**

## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) **2** **PROV** n. pag. **16** riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) ....  
Doc. 2) **2** **PROV** n. tav. **02** disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) .....  
Doc. 3) **1** **RIS** lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale .....  
Doc. 4) **0** **RIS** designazione inventore .....  
Doc. 5) **0** **RIS** documenti di priorità con traduzione in italiano .....  
Doc. 6) **0** **RIS** autorizzazione o atto di cessione .....  
Doc. 7) **0** nominativo completo del richiedente

## SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

controlla singole priorità

8) attestati di versamento, totale lire

**TRECENTOSESSANTACINQUEMILA.=**

COMPILATO IL **17/11/1999**

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

**DIEGO PALLINI**

obbligatorio

CONTINUA SI/NO **NO**

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO **SI**

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI

**MILANO**

codice **15**

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

**MI99A 002406**

L'anno millenovecento

**NOVANTANOVE**

il giorno

**DICIASSETTE**

del mese di

**NOVEMBRE**

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n.

**00** fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

## I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

timbro  
nell'ufficio

L'UFFICIALE ROGANTE

## L. RIASSUNTO

Complessi di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclodestrine aventi un rapporto molare fra paroxetina e ciclodestrina compreso fra 1:0,25 e 1:20, atti all'impiego in composizioni farmaceutiche liquide e solide per somministrazione orale e parenterale.



M. DISEGNO

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo: "Complessi di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclodestrine"

a nome di: ITALFARMACO S.p.A.

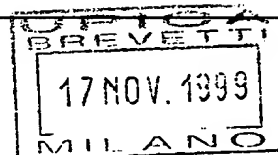
con sede in: MILANO

inventori designati: MASCAGNI Paolo, BOTTONI Giuseppe

depositata il

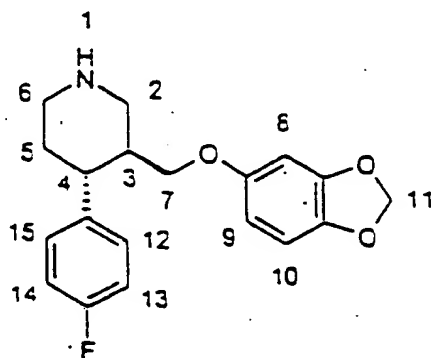
con n.

\*\*\*\*\*



### Tecnica anteriore

La paroxetina è una base organica avente la seguente formula:



Essa è impiegata come agente terapeutico per varie forme patologiche ed in particolare per la depressione e per il morbo di Parkinson grazie alla sua attività inibitoria della ricaptazione neuronale della serotonina (5-HT).

Nelle applicazioni farmaceutiche la paroxetina è comunemente usata nella sua forma cristallina di idrocloruro emiidrato (U.S. 4.721.723).

Tuttavia, la scarsa solubilità in acqua di questo composto limita la

possibilità di preparare forme farmaceutiche liquide con un'adeguata concentrazione di principio attivo mentre le forme farmaceutiche solide mostrano una limitata biodisponibilità ed una notevole variabilità dei livelli plasmatici nei vari pazienti.

Paroxetina idrocloruro in forma amorfa avente il vantaggio di una più rapida solubilizzazione, è invece descritta nei brevetti EP810224 e WO98/31365.

Comunque, i sali della paroxetina, a causa delle loro caratteristiche ioniche, non sono direttamente assorbiti dalla parete gastrointestinale ma devono prima trasformarsi nella paroxetina non salificata che per le sue caratteristiche lipofile è in grado di attraversare la mucosa gastrointestinale.

Il processo di trasformazione è legato alla costante di equilibrio rappresentata dalla formula:  $\text{paroxetina HX} \rightleftharpoons \text{paroxetina} + \text{HX}$  ed è influenzato dal pH del mezzo.

D'altra parte la paroxetina come base libera è difficilmente utilizzabile tal quale per la realizzazione di forme farmaceutiche in quanto è costituita da un liquido denso avente caratteristiche oleose oppure da un solido ceroso. Inoltre essa si decompone facilmente ossidandosi e la sua solubilità in acqua è molto bassa.

In realtà, nella domanda WO99/26625 vengono rivendicate capsule contenenti paroxetina come base libera o come sale farmaceuticamente accettabile in un carrier liquido o solido.

Tuttavia le numerose composizioni riportate (esempi 1-30) prevedono l'impiego di paroxetina idrocloruro, mentre gli esempi successivi (esempi

31-44) si riferiscono a formulazioni liquide di paroxetina (non è specificato se come base o come sale) in Pharmasolve, olio e lipidi.

Come carrier solidi o semisolidi sono citati grassi, cere e polimeri filmogeni o termoplastici.

### Sommario

---

Ora è stato trovato che è possibile preparare complessi della paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclodestrine, atti all'impiego in composizioni farmaceutiche liquide e solide.

---

Detti complessi consentono di superare gli svantaggi della tecnica nota.

---

Infatti i complessi secondo la presente invenzione hanno la forma di

polvere scorrevole, presentano un'elevata stabilità chimica, una buona solubilità in acqua e sono disponibili per l'assorbimento da parte della mucosa intestinale in modo indipendente dal pH.

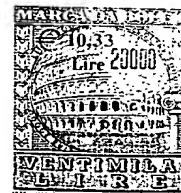
Detti complessi possono essere preparati mediante un processo che comprende i seguenti stadi:

- a) si prepara una soluzione acquosa di una ciclodestrina o di un derivato delle ciclodestrine;
- b) si disperde paroxetina base nella soluzione dello stadio a);
- c) la sospensione dello stadio b) viene raffreddata ed il prodotto in forma solida viene separato mediante filtrazione;
- d) l'acqua contenuta nel prodotto solido separato viene parzialmente rimossa.

### Descrizione dettagliata dell'invenzione

La presente invenzione si riferisce a complessi di inclusione di paroxetina base con ciclodestrine o derivati delle ciclodestrine, atti alla

---



preparazione di composizioni farmaceutiche solide e liquide.

Detti complessi sono preferibilmente preparati secondo un processo che comprende i seguenti stadi:

a) si prepara una soluzione acquosa di una ciclodestrina o di un derivato delle ciclodestrine;

b) si disperde paroxetina base nella soluzione dello stadio a),

c) la sospensione dello stadio b) viene raffreddata ed il prodotto in forma solida viene recuperato mediante filtrazione;

d) l'acqua contenuta nel prodotto solido separato viene parzialmente rimossa.

La paroxetina base può essere impiegata sia nella forma di solido ceroso in scaglie sia nella forma di liquido oleoso.

Le ciclodestrine possono essere  $\alpha$ -,  $\beta$ - e  $\gamma$ - ciclodestrina, in forma anidra o idrata.

I derivati delle ciclodestrine possono essere eptakis (2,6-di-O-metil)- $\beta$ -ciclodestrina, (2,3,6-tri-O-metil)- $\beta$ -ciclodestrina, monosuccinil eptakis (2,6-di-O-metil)- $\beta$ -ciclodestrina, 2-idrossipropil- $\beta$ -ciclodestrina, ciclodestrine solfatate o contenenti gruppi amminoalchilici.

Preferibilmente nella presente invenzione vengono impiegate  $\beta$ -ciclodestrina e 2-idrossipropil- $\beta$ -ciclodestrina.

Per la preparazione dello stadio a) la ciclodestrina o il derivato della ciclodestrina viene aggiunto all'acqua in quantità tale da ottenere una concentrazione da 1 a 100 g/l, e la soluzione, riscaldata a temperatura compresa fra 25 e 50°C, viene mantenuta in agitazione per un tempo da

30 a 180 minuti.

Lo stadio b) è realizzato aggiungendo la paroxetina base nella soluzione dello stadio a) e mantenendo la miscela sotto agitazione per un tempo compreso fra 3 e 12 ore a temperatura compresa fra 25 e 50°C, sotto atmosfera inerte.

La quantità di paroxetina base aggiunta è tale da ottenere un rapporto molare fra paroxetina e ciclodestrina compreso fra 1:0,25 e 1:20 e preferibilmente compreso fra 1:0,5 e 1:2.

Nello stadio c) la sospensione ottenuta nello stadio b) viene raffreddata a temperatura compresa fra 4 e 20°C e mantenuta a questa temperatura per un tempo compreso fra 1 e 20 ore.

Nello stadio d) il prodotto solido ottenuto mediante filtrazione della sospensione dello stadio c) viene disidratato sino ad ottenere un prodotto con contenuto di acqua compreso fra 1 e 20% e preferibilmente compreso fra 2 e 15%.

La disidratazione viene effettuata per trattamento sotto vuoto a temperatura da 20 a 40°C oppure per trattamento con flusso di gas inerte a temperatura da 5 a 40°C.

Come prima alternativa al processo sopra descritto, i complessi secondo l'invenzione sono preparati mediante formazione di un impasto di una ciclodestrina o di un derivato delle ciclodestrine con paroxetina base ed acqua. L'acqua è in quantità compresa fra 20 e 100 % rispetto al peso delle sostanze solide.

L'impasto viene miscelato intimamente mediante agitatore meccanico oppure mediante trattamento con ultrasuoni, a temperatura compresa fra 25 e 50°C, per un tempo compreso fra 3 e 24 ore.



L'impasto viene infine parzialmente disidratato come descritto sopra.

Come seconda alternativa, quando la paroxetina base è in forma di liquido oleoso, questo viene addizionato lentamente alla ciclodestrina, o ad un suo derivato, in un miscelatore per polveri mantenuto in agitazione per un tempo da 3 a 24 ore, ad una temperatura da 25 a 50 °C.

---

Anche in questo caso il trattamento in miscelatore per polveri può essere sostituito con un trattamento ad ultrasuoni.

Comunque, qualunque sia il processo utilizzato, il prodotto ottenuto viene setacciato su rete da 250 µm in modo da ottenere un prodotto avente granulometria adatta alle successive lavorazioni.

---

I complessi della presente invenzione sono prodotti nuovi come dimostrato dai risultati delle caratterizzazioni riportate più avanti.

In particolare questi prodotti hanno le seguenti caratteristiche:

- uno stato fisico più favorevole alla lavorazione con i comuni processi di produzione di forme farmaceutiche presentandosi sotto forma di polvere scorrevole invece che di massa cerosa o di liquido oleoso;
- una maggiore solubilità in acqua rispetto a quella del prodotto non complessato, e precisamente una solubilità da 2,0 a 4,0 mg/ml.
- mediante caratterizzazione NMR mostrano una variazione positiva del chemical shift dei protoni interni alla cavità delle ciclodestrine;
- mediante analisi termica differenziale (DSC) si evidenzia la scomparsa del picco di decomposizione della paroxetina base tra 260°C e 300°C.

Inoltre, grazie al processo impiegato i prodotti della presente invenzione sono esenti da solventi organici che, invece, sono presenti in molte

---

preparazioni della tecnica nota.

Grazie alle loro caratteristiche, i prodotti della presente invenzione possono essere impiegati per la preparazione di composizioni farmaceutiche solide e liquide per la somministrazione orale e per la somministrazione parenterale con effetti migliorati nel trattamento della

---

depressione e del morbo di Parkinson e delle altre patologie curabili mediante somministrazione di paroxetina.

Dette composizioni comprendono una dose farmaceuticamente efficace

---

di un complesso secondo la presente invenzione in miscela con diluenti od eccipienti farmaceuticamente accettabili.

---

La presente invenzione riguarda anche un metodo terapeutico per il trattamento di soggetti affetti da depressione o da morbo di Parkinson o da altre patologie curabili mediante paroxetina, che consiste nella somministrazione di detti complessi in quantità corrispondente a 5-40 mg per giorno di paroxetina per via orale e corrispondente a 1-20 mg per giorno di paroxetina per via parenterale.

A scopo illustrativo vengono riportati i seguenti esempi.

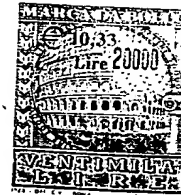
#### Esempio 1

In un reattore di vetro vengono introdotti 50 ml di acqua deionizzata che viene riscaldata a 45°C ed in essa si solubilizzano 3,5 g di  $\beta$ -ciclodestrina.

Nella soluzione ottenuta si disperde 1 g di paroxetina base e la sospensione viene mantenuta in agitazione a temperatura di 45 °C per un tempo di 5 ore.

---

La sospensione ottenuta viene raffreddata a temperatura di 15°C ed il



precipitato viene recuperato mediante filtrazione su filtro di acetato di cellulosa.

Il prodotto ottenuto viene essiccato in stufa sotto vuoto a 40°C per 12 ore, fino ad un contenuto residuo di acqua del 9 %, determinato con il metodo Karl Fisher.

---

Si ottengono 4,3 g di prodotto in forma di polvere scorrevole nel quale il rapporto molare tra paroxetina base e  $\beta$ -ciclodestrina è circa 1:1,3.

Il prodotto è stato setacciato su rete da 250  $\mu$ m e caratterizzato come descritto più avanti.

---

#### Esempio 2

In un miscelatore per polveri vengono introdotti 70 g di  $\beta$ -ciclodestrina e vengono aggiunti lentamente sotto agitazione 20 g di paroxetina base in forma di olio.

Si continua l'agitazione per 12 ore ottenendo una miscela omogenea.

Si ottengono 86 g di prodotto in forma di polvere scorrevole che viene setacciata attraverso rete da 250  $\mu$ m.

Il prodotto ha un rapporto molare fra paroxetina base e  $\beta$ -ciclodestrina di circa 1:1.

Il prodotto è stato caratterizzato come descritto più avanti per l'esempio 1 con risultati simili.

#### Esempio 3

E' stato ripetuto l'esempio 1 con la differenza che è stata impiegata 2-idrossipropil- $\beta$ -ciclodestrina (4,0 g) invece della  $\beta$ -ciclodestrina.

Sono stati ottenuti 4,7 g di prodotto in forma di polvere scorrevole.

---

Anche questo prodotto è stato caratterizzato come descritto per

l'esempio 1 con risultati simili.

#### Caratterizzazione del prodotto secondo la presente invenzione

Il prodotto dell'esempio 1 è stato caratterizzato allo scopo di determinare le caratteristiche chimiche e fisiche di particolare interesse per l'applicazione farmaceutica e le caratteristiche strutturali atte a documentare la formazione del complesso.

---

##### A) Contenuto di paroxetina base

Il contenuto di paroxetina base nel prodotto dell'esempio 1 è stato determinato mediante spettrofotometria a 293 nm in confronto con una soluzione standard di paroxetina base. Il contenuto di paroxetina base è risultato essere il 18% in peso pari ad un rapporto molare di circa 1:1,3.

##### B) Solubilità del prodotto

Il prodotto ottenuto come nell'esempio 1 (5 g) è stato aggiunto a 10 ml di acqua deionizzata e mantenuto in agitazione per 4 ore a temperatura ambiente.

La sospensione è stata filtrata attraverso un filtro di acetato di cellulosa allo scopo di rimuovere il prodotto indissolto.

La soluzione è stata testata mediante spettrofotometria a 293 nm contro una soluzione standard di paroxetina base.

Il contenuto di paroxetina base nella soluzione è risultato di 2,3 mg/ml.

In un altro campione ottenuto in modo analogo all'esempio 1 è stata trovata una solubilità di 3,1 mg/ml.

Per confronto in modo analogo è stata valutata la solubilità della paroxetina base tal quale. E' stata trovata una solubilità di 0,3 mg/ml.

---

##### C) Caratterizzazione NMR

Mediante caratterizzazione NMR del prodotto si nota una variazione positiva del chemical shift dei protoni interni alla cavità della ciclodestrine.

Viene così dimostrato che il prodotto è costituito da un complesso della paroxetina base con la  $\beta$ -ciclodestrina.

I risultati sono riportati nella tabella 1.

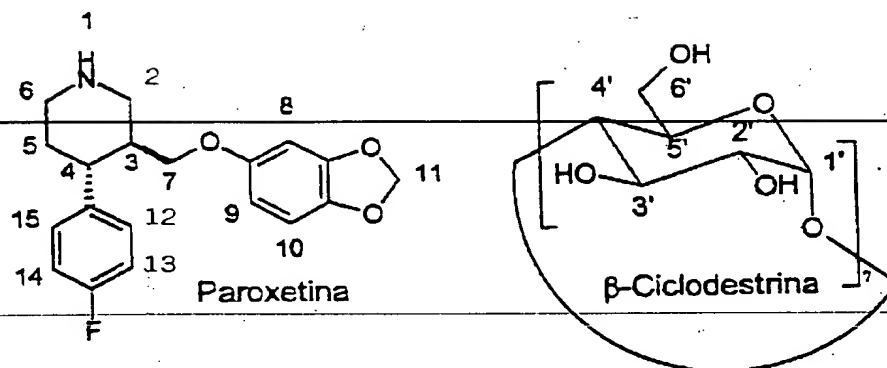
---

---

---

---

TABELLA 1



Protoni	Molteplicità		Paroxetina base	Prodotto dell'esempio 1		
H <sub>12,15</sub>	dd(2H)		7,18 (-0,01)	7,25 (0,06)		
H <sub>13,14</sub>	T (2H)		6,97 (-0,02)	7,09 (0,10)		
H <sub>10</sub>	d (1H)		6,60 (-0,02)	6,64 (0,02)		
H <sub>8</sub>	d (1H)		6,32 (-0,01)	6,47 (0,14)		
H <sub>9</sub>	ad (1H)		6,11 (-0,02)	6,09 (-0,04)		
H <sub>11</sub>	s (2H)		5,79 (-0,02)	5,86 (1H) (0,05)		
				5,80 (1H) (-0,01)		
β-Ciclodestrina						
H <sub>3'</sub>	t (1H)	3,94	----	3,81 (-0,13)	3,81 (-0,13)	----
H <sub>2'</sub>	dd (1H)	3,62	----	3,63 (0,01)	3,64 (0,02)	----

106



## D) Analisi termica differenziale (DSC)

E' stato effettuato un test DSC del prodotto preparato come descritto nell'esempio 1 operando nelle seguenti condizioni:

Apparecchiatura: Perkin Elmer DSC7

Intervallo di temperatura: 50-300°C

Velocità di riscaldamento: 10°C/minuto

Il termogramma è riportato nella fig. 1. Si può notare l'assenza del picco

di decomposizione tra 260°C e 300°C caratteristico della paroxetina

base (fig.2), a dimostrazione dell'avvenuta complessazione.

## E) Valutazione della stabilità

Circa 200 mg rispettivamente di paroxetina base e 1 g del complesso paroxetina base -  $\beta$ -ciclodestrina (corrispondente a 180 mg c.a. di paroxetina base) sono stati introdotti in recipienti di vetro bianco neutro e stoccati, aperti, in stufa alla temperatura di 60°C.

Il prodotto dei due recipienti è stato valutato, per quanto riguarda l'aspetto, dopo 48 ore di stoccaggio.

I risultati sono riportati nella tabella seguente:

	Paroxetina base	Paroxetina base- $\beta$ ciclodestrina
Iniziale	Liquido giallo paglierino	Polvere bianca
48h 60°C	Liquido marrone	Polvere bianca

Questi risultati dimostrano che l'incorporazione della paroxetina base nella  $\beta$ -ciclodestrina è in grado di conferire stabilità al principio attivo.

Rivendicazioni

1. Complessi della paroxetina base con una ciclodestrina o con un derivato delle ciclodestrine.
2. Complessi secondo la rivendicazione 1 caratterizzati da forma di polvere scorrevole, stabilità chimica, contenuto di acqua da 1,0 a 20% in peso, solubilità in acqua a temperatura ambiente da 2,0 a 4,0 mg/ml, assenza di eventi termici da DSC nell'intervallo da 100 a 300°C.
3. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che detta ciclodestrina è scelta dal gruppo costituito da  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ -ciclodestrina,
4. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che detta ciclodestrina è la  $\beta$ -ciclodestrina.
5. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che detto derivato delle ciclodestrine è scelto dal gruppo costituito da eptakis (2,6-di-O-metil)- $\beta$ -ciclodestrina, eptakis(2,3,6-tri-O-metil)- $\beta$ -ciclodestrina, monosuccinil-eptakis(2,6-di-O-metil)- $\beta$ -ciclodestrina, 2-idrossipropil- $\beta$ -ciclodestrina e ciclodestrine solfatate o contenenti gruppi amminoalchilici.
6. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che detto derivato delle ciclodestrine è la 2-idrossipropil- $\beta$ -ciclodestrina.
7. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto di avere un contenuto in acqua compreso fra 2 e 15%.
8. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che il rapporto molare tra la paroxetina base e detta ciclodestrina o derivato



della ciclodestrina è compreso tra 1:0,25 e 1:20.

9. Complessi secondo la rivendicazione 1, caratterizzati dal fatto che il rapporto molare tra la paroxetina base e detta ciclodestrina o derivato della ciclodestrina è compreso tra 1:0,5 e 1:2.

10. Processo per la preparazione dei complessi come definiti dalla rivendicazione 1, comprendente i seguenti stadi:

a) si porta a contatto la paroxetina base con acqua ed una ciclodestrina o un derivato della ciclodestrina;

b) la miscela ottenuta viene agitata per ottenere una sospensione omogenea;

c) detta sospensione viene filtrata;

d) l'acqua viene parzialmente rimossa ottenendo il complesso allo stato solido.

11. Processo per la preparazione di complessi come definiti nella rivendicazione 1 comprendente l'aggiungere lentamente la paroxetina base in forma di liquido oleoso ad una ciclodestrina o ad un derivato della ciclodestrina in un miscelatore per polveri o ad ultrasuoni e continuando l'agitazione per un tempo da 3 a 24 ore a temperatura da 25 a 50°C.

12. Processo secondo la rivendicazione 10 caratterizzato dal fatto che detto stadio a) è condotto a temperatura compresa tra 25°C e 50°C.

13. Processo secondo la rivendicazione 10 caratterizzato dal fatto che detto stadio d) è realizzato mediante agitazione meccanica o mediante ultrasuoni.

14. Processo secondo la rivendicazione 10 caratterizzato dal fatto che

detto stadio d) è realizzato mediante essiccamento sotto vuoto o con flusso di gas inerte.

15. Composizioni farmaceutiche contenenti come sostanza attiva una dose farmaceuticamente efficace di un complesso come definito nella rivendicazione 1, in miscela con diluenti o eccipienti farmaceuticamente accettabili.

16. Composizioni secondo la rivendicazione 14 in forma solida o liquida, per somministrazione orale e per somministrazione parenterale.

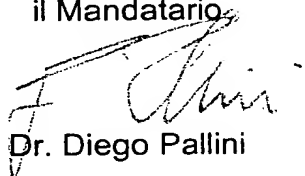
17. Metodo terapeutico per il trattamento di pazienti affetti da depressione o da morbo di Parkinson o da altre patologie curabili con paroxetina consistente nella somministrazione di un complesso come definito nella rivendicazione 1, in quantità corrispondente a 5-40 mg per giorno di paroxetina per via orale e corrispondente a 1-20 mg per giorno di paroxetina per via parenterale.

(PIC/lm)

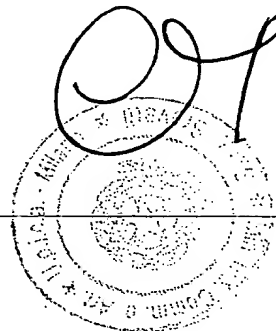
Milano, li 17 Novembre 1999

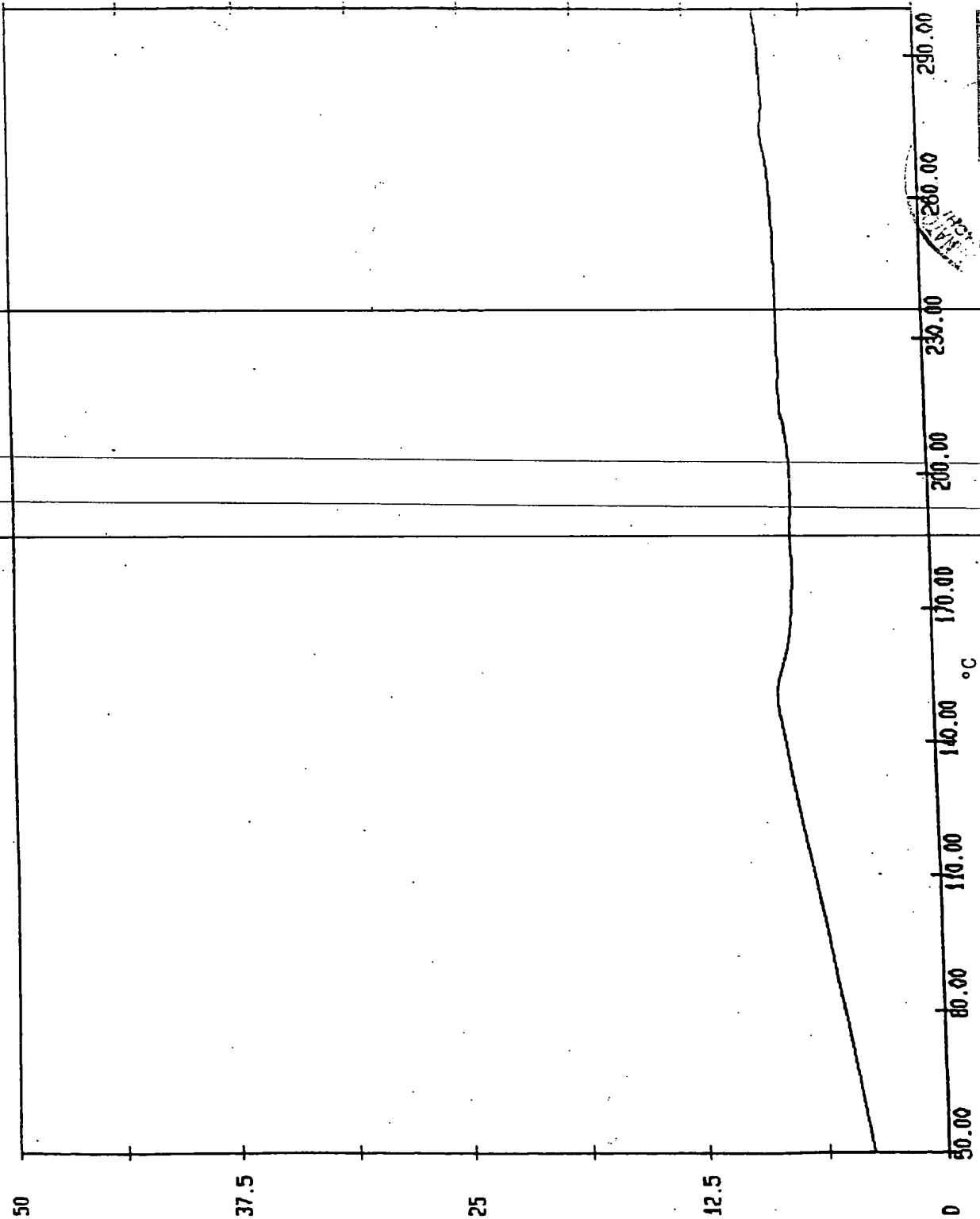
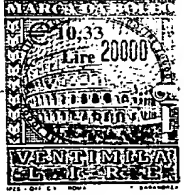
p. ITALFARMACO S.p.A.

il Mandatario

  
Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.





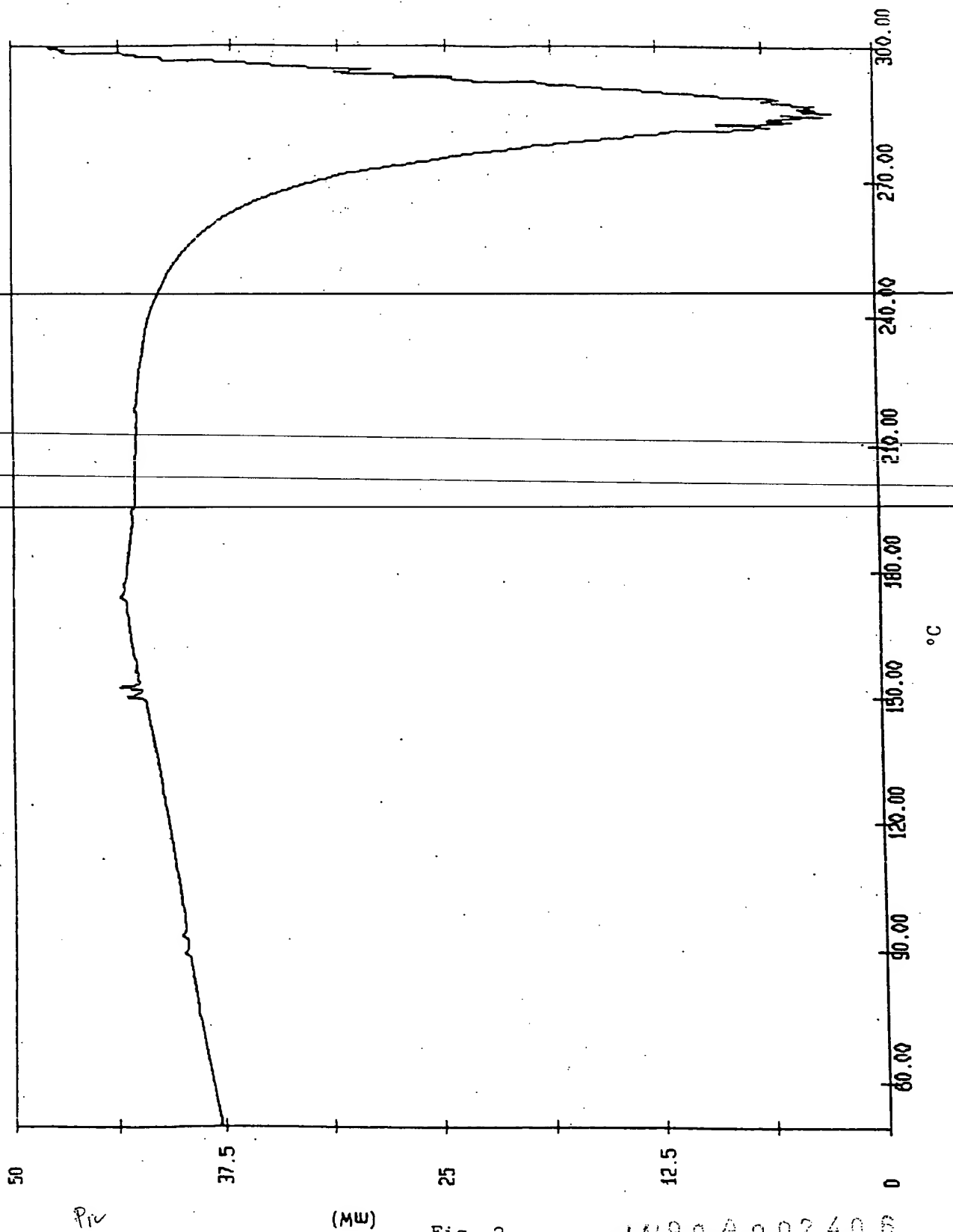
*Pm*

(MW)

Fig. 1

MI99 A 002 40 B

*Oh*



Pw

(MW)

Fig. 2

M199 A 002 40 6

